Abordaje del envejecimiento biológico desde la perspectiva de la PNIE.

Marina Guillén Martínez

Abstract

The concept of epigenetic aging has recently emerged and we can estimate the biological age of an individual from DNA methylation, cellular senescence, immunosenescence or telomere length reduction using different mechanisms such as 'epigenetic clocks' like the original Horvath clock, HannumAge, PhenoAge and the GrimAge.

The aim of this study is to conduct a systematic analysis of the scientific literature addressing the analysis of different epigenetic accelerators. Studies with a cross-sectional and experimental methodological design have been included, obtaining a total of 24 scientific articles that make up the basic research body.

Among the epigenetic accelerators in this study we find obesity, insulin resistance, lack of exercise (specially HIIT), exposure to electromagnetic fields, family obligations, anxiety, loneliness, vitamin D deficiency, exposure to violence (post traumatic stress), oral health (periodontitis), season and latitude of birth, among others.

We also analyze how certain tools such as fasting, mindfulness, playing a musical instrument or singing can affect our brain structure, immune system and biological aging.

Keywords: cellular senescence; epigenetics; gut-brain axis; reverse aging; telomere attrition; younger epigenetic age; stress; aging

I. Introducción

En los últimos años ha surgido el concepto de envejecimiento epigenético. Es posible estimar la edad biológica de un individuo a partir de la metilación del ADN utilizando "relojes epigenéticos" como el reloj Horvath original, HannumAge, PhenoAge y el GrimAge. (Lundgren, S., et al, 2022)

El ARNm de p16INK4a es un biomarcador utilizado para medir la senescencia celular, ya que una expresión elevada de p16INK4a en los tejidos inhibe la proliferación celular, retrasa la cicatrización de heridas y perjudica la aptitud física (Jean, W.-H et al., 2024).

La acumulación de células senescentes en los tejidos da lugar a la inflamación crónica de bajo grado, respuesta inmunitaria que funciona para reconocer y eliminar las células senescentes, seguida de la regeneración celular hasta que se resuelve la inflamación (Jean, W.-H et al., 2024).

Otro biomarcador de envejecimiento celular es la longitud de los telómeros (TL). Los telómeros son secuencias de nucleótidos en los extremos de los cromosomas que protegen el ADN genómico contra las roturas de doble cadena y la unión y recombinación de extremos del ADN. (Jung, J., McCartney et al, 2022) Una pequeña porción de ADN telomérico se pierde con cada división celular. La TL se acorta con el envejecimiento natural ya que no se replica durante cada división celular completamente, por lo que la TL sirve para predecir la esperanza de vida (Jung, J., McCartney et al, 2022)

La TL está influenciada por la genética con una heredabilidad del 34-82%, pero también se asocia con diferentes factores del estilo de vida (epigenética) (Jung, J., McCartney et al, 2022). Se encontraron aceleradores epigenéticos que incluyen la obesidad, infección viral, estrés, contaminación del aire (Yaskolka Meir, A et al., 2021), deficiencia de vitamina D y exposición a la violencia, entre otros.(Chen, L., et al, 2019)

La alimentación es uno de los factores más conocidos. Múltiples estudios ya han demostrado que la desregulación de la microbiota intestinal está implicada en la modulación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias durante el proceso de envejecimiento (Tian, S., Liao et al., 2024).

Existe una relación simbiótica entre el huésped y la microbiota intestinal, con efectos a nivel local (GI) y sistémico (como el cerebro). Esto sustenta el eje bidireccional intestino-cerebro en el que las señales cerebrales influyen en las funciones intestinales y en la microbiota intestinal afectan al funcionamiento del cerebro (Khine, W. et al., 2020).

El ayuno también arroja efectos beneficiosos, que se producen mediante la modulación de la actividad de múltiples vías, incluidas la vía IGF-1, AMPK, (HDAC), y la supresión del receptor similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (NLR), el inflamasoma de la proteína 3 que contiene el dominio de pirina (NLRP3).

La disminución de la señalización de la insulina activa la AMPK y las proteínas FoxO, que estimulan la expresión de muchos genes implicados en la autofagia, incluidas las SIRT (Lilja, S., Stoll et al., 2021)
Tanto la AMPK como la SIRT promueven la biogénesis, el funcionamiento mitocondrial y aumentan la capacidad de las células para generar ATP y disminuir el estrés oxidativo
Las SIRT también se expresan en el tracto gastrointestinal. Una disminución en la expresión de SIRT y en la diversidad microbiana intestinal se asocia con el envejecimiento (Lilja, S., Stoll et al., 2021)

En cuanto al ejercicio, se han visto efectos beneficiosos de la actividad física sobre la regeneración celular y senescencia (Jean, W.-H et al., 2024) Por ejemplo, el entrenamiento de resistencia a largo plazo se asocia con una mayor actividad de la telomerasa y una tasa reducida de desgaste de los telómeros en atletas de resistencia en comparación con los controles inactivos (Jean, W.-H et al., 2024)

El descanso, es otra variable fundamental. El sueño nocturno tiene un papel homeostático en la regulación de la inmunidad (innata y adaptativa). El número de leucocitos alcanza un máximo por la tarde y disminuye hasta alcanzar un mínimo en la madrugada (Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020).
Esto es importante, ya que con el proceso de envejecimiento, el sistema inmunológico experimenta un deterioro gradual conocido como "inmunosenescencia", que se ha sugerido que está involucrado en la tasa de envejecimiento (Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020).
Por otra parte, aunque el aumento de citoquinas inflamatorias es necesario para lograr el sueño, la restricción y la deficiencia del sueño se han relacionado con una inflamación sistémica, que como ya sabemos conlleva a la aceleración del envejecimiento (Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020).

Aunque los factores anteriores son los más conocidos, ya van emergiendo diferentes estudios desde el enfoque de la PNIE que apuntan a otras causas de envejecimiento acelerado, como el estrés, la exposición al trauma, depresión, ansiedad e incluso la soledad.

La evidencia reciente demuestra una asociación significativa entre el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la aceleración de GrimAge, que también se asocia con el grosor cortical en áreas del cerebro relacionadas con las emociones y la respuesta a amenazas (Katrinli, S., King, et al., 2023)
Ésto podría explicarse en parte por la disfunción del sistema inmunitario, ya que la aceleración de GrimAge se asocia con una disminución de los linfocitos y un aumento de las proporciones de neutrófilos, indicador de Senescencia inmunológica e inflamación (Katrinli, S., King, et al., 2023)

Por otro lado, también se ha reportado que la longitud de los telómeros (TL) se asocia con depresión y deterioro cognitivo en ancianos (Han, M.-H et al., 2023). Las personas con depresión tardía exhiben concentraciones aumentadas de citocinas proinflamatorias, como IL-6 (Han, M.-H et al., 2023).
El estrés oxidativo también contribuye al envejecimiento celular acelerado y a la apoptosis celular, y este proceso puede ser contrarrestado por enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa (GPx). Se encontró que pacientes con trastorno de ansiedad exhiben telómeros leucocitarios medios más cortos que pacientes sanos (Månsson, K. N. T et al., 2019).

Por último, se cree que la soledad acelera el deterioro de la inmunocompetencia relacionado

con la edad, lo que puede contribuir al riesgo de morbilidad y mortalidad (Lindsay, E. K. et al., 2022).
La soledad se ha asociado con una menor producción de IL-1β y TNF-α estimulada por LPS, citocinas que inducen la producción de IL-6 como parte de una respuesta inflamatoria coordinada, así como con una cicatrización más lenta de las heridas (Lindsay, E. K. et al., 2022).
Los glucocorticoides liberados durante períodos de estrés psicosocial crónico pueden atenuar la respuesta inflamatoria de manera que perjudican la cicatrización de heridas (Lindsay, E. K. et al., 2022).
Por todo esto, si queremos ralentizar el envejecimiento y enfermedades asociadas con la edad, debemos prestar atención a la salud mental a través de distintas herramientas.

Las intervenciones de “mindfulness”, por ejemplo, muestran potencial para interrumpir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y las cascadas de respuesta al estrés (SAM) simpático-suprarrenal-medular, pudiendo mejorar la inmunocompetencia (Lindsay, E. K. et al., 2022), (Khine, W. et al., 2020)
Se ha descubierto también que las personas que se dedican a la creación musical durante toda la vida tienen una mejora cognitiva. Un estudio mostró que cantantes y músicos aficionados o profesionales tienen características cerebrales más jóvenes que su edad cronológica, lo que sugiere que hacer música tiene un efecto desacelerador de la edad (Feng, L. et al., 2020)
El entrenamiento musical instrumental desencadena plasticidad cerebral funcional y estructural y puede mejorar la función cognitiva general y perceptivo-motora, explicada por las áreas cerebrales ampliamente distribuidas involucradas en la interpretación musical que apoyan muchos otros y habilidades perceptivo-motoras. (James, C. E et al., 2020)

Por último, en la literatura científica encontramos un número más reducido de estudios valorando otros factores menos explorados que pueden afectar al envejecimiento.
Entre ellos, la salud bucal. En particular, la periodontitis, afección inmunitaria inflamatoria producida por microbios bucales que si no se controla a tiempo, con el desarrollo de inflamación, puede destruir el tejido de soporte del diente (Hu, J., Song, et al., 2022). Tiene efectos sistémicos significativos además de los locales. Se ha encontrado que las personas con periodontitis tienen valores de TL más bajos que los pacientes sin periodontitis, y que los valores de TL medidos se asocian con la gravedad del estrés oxidativo y la periodontitis, pero solo en casos crónicos. Sin embargo, no se sabe con certeza si la periodontitis y el acortamiento de la LT están relacionados (Hu, J., Song, et al., 2022).

Otro factor es la exposición a los campos electromagnéticos (Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020). Se ha observado que los campos electromagnéticos pueden afectar a los órganos inmunes y a la inmunidad innata y adaptativa. Después de la exposición a una variedad de campos electromagnéticos, se ha encontrado una disminución en los linfocitos totales y en los linfocitos T CD3 y CD4 y CD8, células NK, así como una menor actividad citotóxica en sangre de los linfocitos NK (Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020). Además, un gran número de estudios han demostrado que los campos electromagnéticos en todo su espectro de frecuencia (de bajo a alto) inducen un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estrés oxidativo acelerando el envejecimiento (Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020).

Incluso se ha encontrado una relación entre la latitud y la estación de nacimiento con el desarrollo de determinadas enfermedades y envejecimiento. Las exposiciones ambientales tempranas dan lugar a cambios en el ADN que pueden persistir a lo largo de la vida. Por ejemplo, el tabaquismo materno durante el embarazo da como resultado una firma específica de metilación del ADN en la primavera que persiste hasta bien entrada la edad adulta (Kadalayil, L. Alam et al., 2023).

Las plantas y los animales se adaptan a las señales estacionales alteradas, tales como:
temperatura y luz regulando sus programas transcripcionales. Se ha establecido firmemente en los seres humanos que muchos rasgos, incluidos los fisiológicos (presión arterial, colesterol), los rasgos de comportamiento (la

concepción, las tendencias suicidas) y la duración de la vida, muestran patrones estacionales distintos (Kadalayil, L. Alam et al., 2023).
La incidencia de enfermedades complejas, como enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, y trastornos psiquiátricos, muestra funciones estacionales (Kadalayil, L. Alam et al., 2023).
Se ha planteado la hipótesis de que las exposiciones que varían estacionalmente, como la temperatura exterior, la humedad, la luz ultravioleta (UV), los niveles de polen, la vitamina D, los niveles de melatonina, la contaminación del aire y la disponibilidad de nutrientes, impulsan los fenotipos de enfermedades relacionados con la estación del nacimiento (Kadalayil, L. Alam et al., 2023).

I.I.Objetivos:

El objetivo de este estudio es el de realizar una revisión sistemática de la más reciente literatura científica que trate los distintos factores que afectan al envejecimiento biológico desde el punto de vista de la PNIE, donde se encuentren resultados de investigación así como información teórica complementaria a la simple defensa del ejercicio y alimentación como únicos factores para revertir marcadores de envejecimiento.

II. Material y métodos

Se sigue el método PRISMA para revisiones sistemáticas (Hutton et al., 2015) con el propósito de ofrecer una visión ordenada y detallada.

Procedimiento y estrategia de búsqueda:

Para la realización de la revisión sistemática de estudios científicos que abordan esta temática, se ha utilizado como principal base de datos PubMed, así mismo, para contrastar la información me he apoyado en el motor de búsqueda Google Academics. La revisión se efectuó durante el mes de Septiembre y Octubre de 2024, donde se han analizado los estudios que abordan los distintos factores que afectan al envejecimiento biológico desde el punto de vista de la PNIE.Se delimitó el rango temporal de búsqueda del 2019 al 2024, incluyendo como palabras clave “(cellular senescence) AND (aging)”, “(epigenetics) AND (aging)” y “(gut-brain axis) AND (aging)”, “(reverse) AND (aging) “, “(stress) AND (aging)”, “(telomere attrition) AND (aging)”, “Younger epigenetic age”. Se consideraron todas aquellas publicaciones redactadas en lengua inglesa y castellana, obteniendo un total de 634 investigaciones de carácter científico.

Así mismo, con la intención de acotar el tipo de estudio y para descartar textos de pago, se escogieron como tipos de artículos los “clinical trial”, “meta analysis” y “randomized controlled trial” y en cuanto a la disponibilidad del texto se seleccionó únicamente el filtro “free full text” descartando aquellos estudios de libros y documentos y otras revisiones sistemáticas.

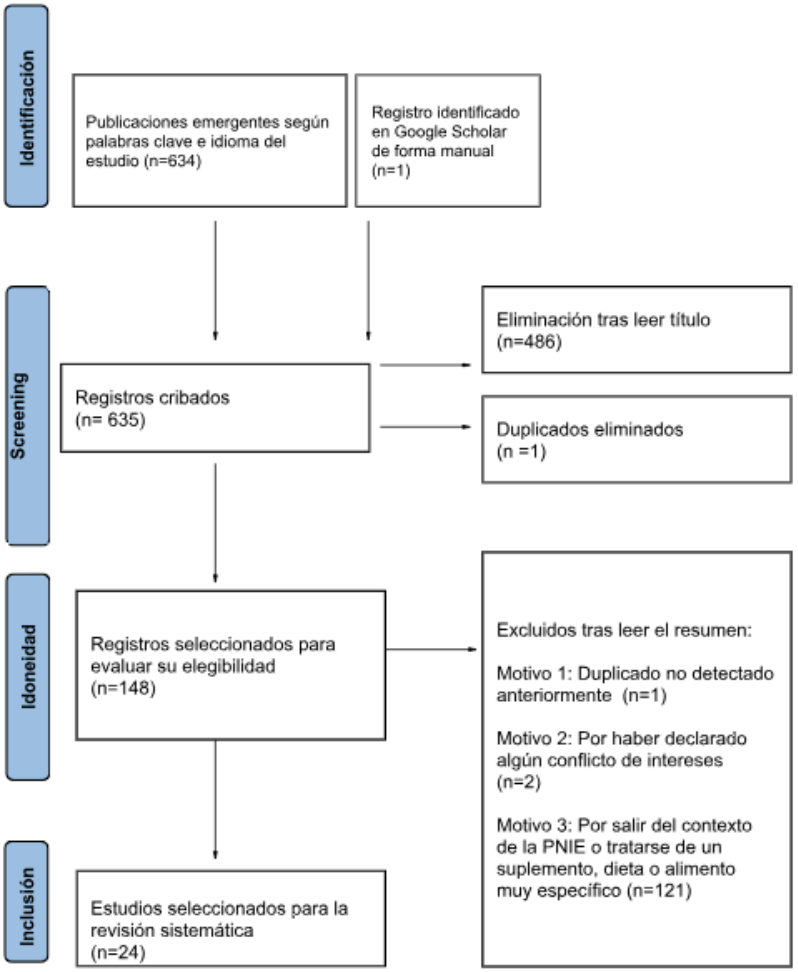
La muestra del estudio fue elaborada teniendo en cuenta los criterios de inclusión: (1) Estudios científicos que presenten como variable el envejecimiento y los factores epigenéticos que influyen en el mismo; (2) Artículos con un diseño metodológico de corte experimental o transversal; (3) Investigaciones que muestren resultados estadísticos que permitan analizar las variables de estudio; (4) Tratarse de investigaciones empíricas y no de libros o manuales; (5) Que se haya publicado entre 2019 y 2024 ambos inclusive.

En cuanto a los criterios de exclusión, se estipularon los siguientes: (1) Los realizados únicamente con muestras no humanas, (2) Los estudios basados en el envejecimiento desde un enfoque cosmético, toma de un suplemento, dieta concreta o alimento específico (3) Aquellos estudios donde se declare un conflicto de intereses (4) Estudios centrados en el envejecimiento como parte de una enfermedad concreta (5) Artículos que se desvíen del enfoque PNIE.
Según estos criterios y tras la lectura del título únicamente, se consideran adecuados 148 estudios (tras eliminar 1 duplicado). Se procedió a leer el resumen, a partir de esa lectura, se descartaron 124, principalmente por centrarse en un suplemento, dieta, o alimento específico, por desviarse mucho del enfoque PNIE, lo que crearía confusión en cuanto a la interpretación

de los resultados (n=121), por haber declarado algún conflicto de intereses, lo cuál restaría credibilidad (n=2) o tratarse de un duplicado (n=1)
Finalmente 24 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para llevar a cabo la revisión sistemática.

Población y muestra de literatura científica.
Conforme a lo mostrado en el apartado "Procedimiento y estrategia de búsqueda", para este estudio se detectaron en el repositorio de datos PubMed 634 publicaciones emergentes tras aplicar las palabras clave.

Como se observa en la tabla de abajo, la muestra que conforma el cuerpo base de esta revisión sistemática se corresponde con 24 publicaciones de carácter científico, seleccionadas tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.



III. Results / Resultados

Resultados de los estudios seleccionados para la revisión sistemática.

La tabla 1 expone los resultados descriptivos obtenidos referentes al total de estudios que conforman la muestra (N=24) para el análisis de las variables que influyen en el envejecimiento biológico desde el punto de vista de la Psico-neuro-inmuno-endocrinología (PNIE). Para extraer la información de esta revisión sistemática, los estudios fueron codificados siguiendo el siguiente proceso: (1) Autores y año de publicación; (2) Tipo de estudio empleado en la metodología; (3) Muestra del estudio; (4) Instrumentos utilizados; (5) Variables (6) Resultados del estudio.

Tabla 1. Conjunto de estudios que tratan el envejecimiento biológico desde el punto de vista de la PNIE.

Autores y año	Tipo de estudio	Muestra	Instrumento	Variable	Resultados
(Jean, W.-H et al., 2024)	Trasversal	16 hombres jóvenes sedentarios (20-26 años) hacen ejercicio con regularidad.	- Cicloergómetro - Biopsias musculares. - Tinción de hematoxilina, eosina, inmunohistoquímica - Rotura de cadena de ADN y extracción de ARN del músculo biopsiado. - PCR y análisis estadísticos	Ejercicio de alta intensidad (HIIT)	- Ejercicio mayor intensidad, más daño tisular, pero mejoró condiciones de envejecimiento. - Disminución ARNm de p16INK4a en músculo esquelético humano después de ejercicio HIIE, - Efecto senolítico ejercicio HIIT sobre músculo esquelético humano (inflamación aguda, respuesta inmunitaria inducida por daño muscular)
(Werner, C. M., Hecksteden, A., et al., 2019)	Longitudinal (6 meses)	124 individuos sanos previamente inactivos	- Prueba esfuerzo. Espiroergometría en bicicleta - Células mononucleares aisladas. Centrifugación gradiente densidad Ficoll - Telomerasa, longitud telómeros en MNC y PCR - Células CD34þ. Clasificación MACS anticuerpos recubiertos de perlas magnéticas y ensayo TRAP - Análisis cortisol sérico y métodos estadísticos	Ejercicio de resistencia aeróbica, fuerza y HIIT	- Cambios no significativos en actividad telomerasa en grupo control ni grupo resistencia. - 6 meses de AET o HIIT aumentan actividad telomerasa. - Correlación cambios actividad telomerasa y cambios en TL de linfocitos
(Yaskolka Meir, A et al., 2021)	Longitudinal (18 meses)	278 individuos sedentarios	- 2 dietas igualmente hipocalóricas: LF o MED/LC. - Tras 6 meses de intervención dietética, aleatorización en solo dieta (LF, MED/LC) o con intervención adicional de actividad física moderada, principalmente (80%) aeróbica (LF+PA, MED/LC+PA). - Resonancia mag., muestras sangre, metilación ADN - mAge, valores beta normalizados precuantílicos - Kolmogorov-Smirnov y Pearson y Spearman	Obesidad abdominal	- En 120 participantes con obesidad abdominal o dislipidemia, mAge (edad de metilación del ADN) mayor que cronológica. - Participantes en tercil más bajo de desviación de mAge de su edad cronológica tenían circunferencia de cintura, tejido adiposo visceral, contenido de grasa intrahepática, glucosa en ayunas y HOMA-IR más bajos. - 18 meses intervención estilo de vida para pérdida de peso atenuaron envejecimiento de hombres.
(Mangge, H. et al., 2020)	Trasversal	362 participantes (7-68 años) con sobrepeso	- Lipometría Dispositivo óptico - ADN genómico y análisis de qPCR. - Análisis ELISA - Ultrasonido. Transductor lineal	Tejido adiposo subcutáneo de la nuca	- Relación: Acumulación SAT (tejido adiposo subcutáneo nuca), alteración metabolismo glucosa y envejecimiento. - Correlación inversa: RTL (Longitud relativa telómeros leucocitarios) y grosor nucal, IMT carotídeo, hs-CRP, ALP, insulina, HOMA-IR, resistina y leptina. - Correlaciones positivas con HCY y creatinina. Correlación más fuerte entre RTL y leptina, seguida del grosor nucal SAT.
(Haß, U., Herpich et al., 2022)	Prospectivo	79 adultos mayores sanos (de 65 a 85 años) y 59 adultos jóvenes (de 18 a 35 años)	- DII (Índice inflamatorio dietético) recuerdo 24 horas. - Asociaciones : DII, marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo, composición corporal bioimpedancia, fuerza agarre manual y velocidad marcha con análisis de regresión lineal múltiple ajustados por edad, sexo, actividad física y resistencia a la insulina.	Dieta proinflamatoria y sistema inmune	- Relación: Mayor (IL) 6 y mayor relación IL-6:IL-10 y mayor % masa grasa, relación cintura-altura, y menor % masa muscular esquelética y velocidad marcha en mayores. - IL-6 se asoció con dieta proinflamatoria, en mayores - DII no se relacionó con fuerza de agarre o estrés oxidativo - Dieta proinflamatoria: más inflamación sistémica, velocidad marcha más lenta, menor masa muscular en mayores.
(Tian, S., Liao et al., 2024).	Aleatorización mendeliana	18340 individuos	- 4 métodos (varianza inversa ponderada, MR-Egger, mediana ponderada, MR-PRESSO) para relación entre microbiota intestinal y el reloj epigenético. - Correlación genética. Regresión puntuación desequilibrio ligado - Prueba de Steiger. Para exactitud - Estadístico Q de Cochran y la intercepción MR-Egger como análisis de sensibilidad del estudio. - Método de 2 pasos. Papel mediador de citocinas inflamatorias y de corrección de Benjamini-Hochberg	Microbiota intestinal	- GrimAge: Causalidad con Ruminococcusgnavus, Lactococo y causalidad sugestiva con Dorea , Eisenbergiella , Prevotella7 , Ruminococcaceae-UCG-010 y Victivallis. - HannumAge: Causalidad con Haemophilus y causalidad sugestiva con Ruminococcaceae-UCG-004, Sellimonas y Senegalimassilia - IEEA: causalidad sugestiva con Coprococcus1, Howardella), Peptococcus, Subdoligranulum y Veillonella - PhenoAge: causalidad con Lachnospiraceae-UCG-008 y Tyzzerella3 y causalidad sugestiva Ruminococcustorques, Dorea, Lachnospiraceae-UCG-001y Lactobacillus.
(Khine, W. et al., 2020)	Longitudinal (9 meses)	123 participantes chinos de entre 60-85 años de ambos sexos de la Academia de Formación e investigación.	- Frecuencia consumo alimentos, composición corporal y energética, función cognitiva y m.fecales - Neuropsicológicas. Escala Depresión (GDS) Índice Ansiedad Geriátrica (GAI) diagnóstico (Petersen) - Evaluación cuantitativa de la RAVLT - Extracción sangre, ADN genómico y análisis longitud del fragmento de restricción telómeros - Medición ensayos de hs-CRP, BDNF y DHEAS - Cuantificación de concentración de ADN bicatenario - Gráficos y análisis estadísticos.	Microbiota y deterioro cognitivo leve	- Los pacientes ancianos diagnosticados de DCL (deterioro cognitivo leve) tenían un perfil de distribución de la microbiota específico, y la alteración del deterioro cognitivo condujo a los correspondientes cambios en el perfil de la microbiota, lo que demuestra una dirección de comunicación entre el cerebro y la microbiota intestinal y la viabilidad del microbioma intestinal como indicador de riesgo de deterioro cognitivo leve
(Lundgren, S., et al, 2022)	Prospectivo	1424 gemelos: 790 gemelos monocigóticos Participantes no gemelos del YFS (n = 1591) y DILGOM (n = 306).	- Encuestas sobre rasgos de comportamiento y estilo de vida, y mediciones antropométricas. - Extracción ADN y medición de metilación - Ajuste de valores beta por diferencias - GrimAge, grupo Horvath, biomarcador de mortalidad - Metilación del ADN se midió en sangre - Función R metágena para metanálisis de varianza inversa, efectos fijos y aleatorios. - Método de Bayes para varianza entre estudios.	Resistencia a la insulina	- Asociaciones entre IMC y resistencia insulina con aceleración edad (GrimAge),no por efectos genéticos sobre IMC y envejecimiento. - Gemelos mostraron edad epigenética acelerada de 1,02 meses por aumento de 1 unidad de IMC. - Gemelos más pesados tenían edad epigenética 5,2 meses mayor que su cotwin más ligero - Papel del IMC en el envejecimiento, potencialmente en parte debido a los efectos de la resistencia a la insulina.

(Lyu, L. et al., 2020)	Trasversal	450 sujetos en zonas rurales de China divididos en 2 grupos: (metabolismo anormal glucosa n=257, tolerancia normal n=193)	- CC, HC, estatura, peso, presión arterial, IMC - Glucosa plasmática por glucosa ensayo de oxidasa - Colesterol, triglicéridos, (HDL-C) y (LDL-C). - Quimioluminiscente inmunoensayo enzimático HbA1c. Sistema de prueba de hemoglobina D10 - LTL (longitud telómeros) y extracción de ADN y PCR. - RT-PCR para ND1 y β genes de referencia de actina. - Estrés oxidativo.GR sérica, SOD, TNFα e IL-6. Elisa - Análisis estadístico.	Hiperglucemia	- Disfunción mitocondrial (acortamiento de telómeros), por elevación de TNFα en AGM dependiendo de hiperglucemia. - Correlación inversa: SOD y glucemia en ayunas en AGM. - TNFα correlacionó positivamente con HbA1c y 2hPG. - LTL se correlacionó negativamente con SOD, TNFα e IL-6. - Disminución del ADNmt se encontró en aquellos con mayor actividad de SOD, TNFα y niveles de IL-6. - LTL y ADNmt son características del envejecimiento.
(Lilja, S., Stoll et al., 2021)	Longitudinal (5 días)	55 participantes. Grupo de ayuno (N = 24) Grupo de control sin ayuno (N = 31).	- Cuestionario frecuencia consumo, salud, heces. - GK Dual Medidores de glucosa y cetonas en sangre - Extracción ADN y ARN. Sistema purificación Prime - PCR y cebadores genéticos de copia única. - ADNc. y kit de síntesis de ADNc. - Secuenciación de composición microbiana. -Análisis de datos y gráfico y taxonomía.	Ayuno	- Cinco días de depleción nutricional consecutiva aumenta la expresión de SIRT1 y SIRT3 en comparación con controles sin ayuno. - Además, el ayuno provoca un cambio en la composición microbiana intestinal. La abundancia de Christensenella, que se asocia con la longevidad, aumentó después del ayuno.
(Saini, S. K., et al, 2022)	Longitudinal (4 semanas)	9 adultos con sobrepeso (6 mujeres, 3 hombres; 65 años o más)	- Extracción de sangre en tubos de suero - Perfilado de expresión de miARN circulatorio. - Análisis Bioinformático. - Análisis estadísticos. Doble t-test sobre datos recogidos de los mismos participantes antes y después	Ayuno	- Dianas de miARN regulados a la baja se asociaron con señalización de Ras (crecimiento y proliferación celular), mTOR (crecimiento celular y síntesis de proteínas), insulina (absorción de glucosa) y autofagia (homeostasis celular) - Dianas de miARN reguladas a la baja sugirieron mayor expresión de transcripciones, como PTEN, TSC1 y ULK1, que podrían inhibir vías de crecimiento celular y activar vías de supervivencia celular y promover envejecimiento saludable.
(Chen, L., et al, 2019)	Longitudinal (16 semanas)	70 afroamericanos con sobrepeso u obesidad	- Asignación al azar a cuatro grupos de 600 UI/d, 2,000 UI/d, 4,000 UI/d de suplementos de vitamina D3 o placebo seguidos de intervenciones de 16 semanas. - Metilación del ADN según Horvath y Hannum. - Modelos de efectos mixtos para evaluar los efectos del tratamiento.	Vitamina D3	- Suplementación con vit.D3 de 4.000 UI/día: disminución de 1,85 años en envejecimiento Horvath (vs placebo). 2.000 UI/d con disminución de 1,90 años en envejecimiento Hannum . - Concentraciones séricas 25(OH)D: disminución de Horvath ΔAge solo, independientemente de los tratamientos. - Suplementación con vit. D puede retrasar envejecimiento de Horvath. Efecto sobre Hannum no concluyente.
(Jung, J., McCartney et al, 2022)	Trasversal	615 (372 con trastorno por consumo de alcohol y 243 sanos(control))	- Muestras de sangre. - Análisis in silico y neuroimagen hipocampo - Estudio de resonancia magnética (RM) - Cuestionarios (timelime followback) - GWAS para longitud de los telómeros	Consumo de alcohol	- Mayor envejecimiento celular (acortamiento de los telómeros, metilación de ADN), en participantes con trastorno por consumo de alcohol en comparación con pacientes sanos
(Hu, J., Song, et al., 2022)	Aleatorización mendeliana	944.348 Pérdida piezas dentales y periodontitis (Ncasos = 18.979, NControls = 442.052).	- Ponderaciones de varianza inversa (IVW) - Análisis de resonancia magnética. - Estimación de Wald de cada SNP -MR-Egger y mediana ponderada para mejorar las estimaciones de la IVW - Heterogeneidad mediante prueba Q de Cochran y I2	Periodontitis	- La periodontitis no afectó significativamente al acortamiento de los telómeros en nuestro estudio, pero se vio que un telómero acortado está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar periodontitis. - Se necesitan más investigaciones para saber la relación entre la senescencia celular y la periodontitis.
(Månsson, K. N. T et al., 2019)	Longitudinal (9 semanas)	51 pacientes con TAE	- Entrevista telefónica y exclusión si se padecía depresión severa usando escala Montgomery Åsberg - Cuestionario LSAS-SR para cambios en síntomas - CBT por Internet, análisis sangre y extracción ADN - Amplificación repeticiones teloméricas tiempo real - Actividad de GPx. - Longitud relativa telómeros. PCR Cawthon et al.51 - Evaluación ADN para telómero y gen copia única (hemoglobina-b, HBB) por triplicado en misma placa	Ansiedad	- Aumentos en telomerasa y GPx con reducción ansiedad. - Aquellos con mayor mejoría clínica tuvieron más probabilidades de mostrar aumentos en actividad telomerasa o GPx durante tratamiento. - Estadísticamente no relacionados: Cambios relacionados con ansiedad en actividad de GPx y telomerasa. Sugiere parcialmente mecanismos celulares independientes que subyacen a los efectos beneficiosos del tratamiento - Intervenciones no farmacológicas para afecciones psiquiátricas pueden influir en envejecimiento celular.
(Katrinli, S., King, et al., 2023)	Prospectivo (24 semanas después del evento)	140 militares Irak,Afganistán (112 casos TEPT tratamiento, 28 sin TEPT), 59 no expuestos a trauma	- Metilación ADN y GrimAge y muestras de sangre - GrimAge y aceleración de GrimAge. calculadora (https:// dnamage.genetics.ucla.edu/new) - Datos metilación del ADN para heterogeneidad celular. Correlación Parcial Robusta en R Epidish - Niveles de IL-6 en plasma	Trastorno de estrés post traumático	- Aceleración metilación ADN GrimAge en pacientes con TEPT (trastorno estrés post traumático) comparados con grupo de control (expuestos trauma y no expuestos trauma) - Posibilidad de que aceleración envejecimiento no se revierta con tratamiento, al menos no en 24 semanas. - Controles expuestos al trauma tuvieron aceleración de GrimAge mayor en comparación con controles expuestos al trauma sin trauma, diferencia no significativa.
(Han, M.-H et al., 2023)	Longitudinal (24 semanas)	137 ancianos sanos (60-79 años) 24,8% antecedentes	- Ensayo de telómeros y biomarcadores sanguíneos - Sándwich cuantitativo ligado a enzimas ensayo de inmunoadsorción - Cuestionario y puntuaciones de actividad física - Métodos estadísticos (ROC, Pearson, diagramas	Depresión	- Telómeros más cortos en individuos con antecedentes de tratamiento para depresión que en individuos sin ellos. - Telómeros más cortos se relacionaron con un aumento de los niveles de IL-6 (proinflamatoria)

		depresión	de dispersión y análisis de regresión)		- Inflamación crónica interactúa con acortamiento de los telómeros de forma bidireccional
(Lindsay, E. K. et al., 2022)	Longitudinal (8 semanas)	Adultos mayores solos (65-85 años; N = 190)	- Cuestionarios evaluación, medida de soledad crónica - Asignación a Programa Reducción del Estrés Basado en Mindfulness (MBSR) o Mejora de Salud (HEP) - Extracción de sangre. - Medición IL-6 ELISA. - MBSR, escaneo corporal, meditación sentada, yoga consciente e incorporar conciencia plena en actividades diarias - HEP, resistencia, fuerza, estiramiento o equilibrio; música; seguimiento de comidas y prácticas de salud	Mindfulness e inmunidad	- Efecto significativo en tiempo × la condición en la producción estimulada de IL-6 en los puntos de tiempo previos, posteriores y de seguimiento. - Más aumento producción IL-6 tras la MBSR vs HEP. - Entrenamiento en mindfulness puede ser eficaz para aumentar inmunocompetencia innata entre mayores solos. - Inmunocompetencia tiende a disminuir con la edad, el entrenamiento de atención plena puede ayudar a contrarrestar efectos del envejecimiento y estrés psicosocial en el riesgo de infección y recuperación de lesiones.
(James, C. E et al., 2020)	Longitudinal (12 meses)	155 ancianos sanos jubilados 64-78 años, instrucción de piano (grupo experimental) o conciencia de escucha musical (grupo de control).	- Evaluación en 4 tiempos: neuroimágenes funcionales estructurales y cognitivas y perceptivo-motoras, - Pruebas conductuales (psicométricas) - Mediciones resonancia magnética - Muestras sangre cerca de cada medición resonancia magnética (t0, t1, t2, t3), para genotipos (1 vez) estado de metilación (todas las veces), plasticidad neuronal y parámetros aprendizaje (BDNF, dopamina, serotonina, proteína fosfatasa 1, Reelin, etc). - Cuestionario índice reserva cognitiva y de FFQ	Práctica de actividades musicales y deterioro cognitivo	- Actividades musicales pueden provocar importantes impactos sociales al disminuir deterioro cognitivo y perceptivo-motor apoyado en la plasticidad funcional y estructural del cerebro. - Efectos positivos particularmente en grupo de piano de: funciones ejecutivas, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, pensamiento abstracto y habilidades motoras. - Mejor plasticidad funcional y estructural en cerebro temporal, prefrontal, parietal y ganglios basales.
(Feng, L. et al., 2020)	Longitudinal (2 años)	93 ancianos (60 - 84 años)	- Canto coral semanal 1 hora o educación para salud semanal 1 hora (dos años) - Entrevistas, eco de gradiente y muestras sangre. - Segmentación estructuras corticales, subcorticales. -Alantoína plasmática, 8OHG y 8OHdG. Cromatografía líquida de masa espectrometría - Pruebas neuropsicológicas y resonancia magnética - Lista de aleatorización por grupo independiente	Práctica de canto y deterioro cognitivo	- Aumento de la CCTS (puntuación prueba cognitiva) en participantes grupo de canto coral y disminución de la CCTS entre participantes del grupo educación para la salud. - No diferencias en envejecimiento cerebral, daño oxidativo e inmunosenescencia. -Posible que canto coral sea superior a educación para la salud en la promoción de la salud cognitiva en personas mayores, pero no conclusión definitiva.
Dich, N et al (2019)	Prospectivo	A priori N = 200 y 50% mujeres Finalmente 94 hombres y 87 mujeres (entre 49-51 años)	- Trabajo significativo.Cuestionario Psicosocial Copenhague. - Variables: recompensa cuidado, esfuerzo físico, esfuerzo emocional y total horas cuidado / semana. - Síntomas depresivos. Inventario de Depresión Mayor. - Estrés percibido. Escala de Estrés Percibido. - Desregulación fisiológica. Cardiovascular (presión arterial), metabólica (triglicéridos, HDL, colesterol total, hemoglobina glicosilada e IMC) e inmune (PCR, IL-6) . - Análisis estadísticos. Regresión lineal	Obligaciones laborales, familiares, recompensa y desregulación fisiológica	- Asociación: Trabajo significativo / sensación de recompensa por cuidar a miembros familia con mejor salud mental. - En mujeres, mismos factores se asociaron positivamente con mayor desregulación fisiológica (hipertensión, niveles altos de azúcar y colesterol, IMC alto, y otros factores que condicionan el envejecimiento)
(Koncevičius, K., Nair et al., 2024)	Longitudinal (72 horas)	1 individuo sano de 52 años (72 horas) 3 individuos sanos de entre 30 and 54 years (24 horas)	- Muestras de sangre recogidas cada 3 h. - Modificaciones de citosina. Matrices de metilación - Relojes:Hannun 2013, Horvath pan-tissue 2013 (k), Weidner 2014, Lin 2016, Vidal - Bralo 2016, Horvath SkinAndBlood 2018, Zhang 2019, Yang Epi Toc 2016, Youn Miage 2018, Lu DNAm TL 2019, Teschendorff epiTOC2 2020, Zhang mortality risk 2017, Levine PhenoAge 2018, Lu GrimAge2 2022, Belsky Dunedin pace 2022, Mc Greevy Fitage 2023 - Composición del subtipo de muestras de WBC-Neu.	Variación circadiana en reloj epigenético	- Se vio que las predicciones epigenéticas de la edad muestran una periodicidad de 24 horas. - En las muestras de sangre circadiana utilizando 17 relojes epigenéticos, 13 exhibieron oscilaciones significativas con las estimaciones de edad más joven y mayor alrededor de la medianoche y el mediodía.. -Algunos relojes epigenéticos exhibieron una periodicidad de 24 horas incluso en la fracción purificada de los neutrófilos, lo que apunta a contribuciones plausibles de oscilaciones epigenómicas intracelulares. .
(Kadalayil, L. Alam et al., 2023)	Prospectivo	Al nacer (21 cohortes, N=9358) En niños de 1 a 11 años (12 cohortes, N=3610)	- Muestras ADN recién nacidos (cordón umbilical), CBC y el CHS (sangre seca recogida después parto) - Dicotomización cohortes: "subgrupo latitudes más bajas", "subgrupo latitudes superiores" - EWAS cohorte y gráficos QQ y cuantitativamente - Meta analisis y metastable epialleles. Test de Fisher - Análisis de (DMR) realizados mediante comb-p en R	Latitud y estación del año en la que se nace	- Asociación entre estación año nacimiento y metilación ADN diferencial único para estaciones del año (efecto temporal) y también evidencia sugestiva de efecto de latitud (espacial). - Genes asociados con trastornos neurocognitivos, desarrollo neuronal, sistema nervioso central, no exclusivamente, al nacer en latitudes más altas en bebés nacidos en invierno.) - Sugiere existencia de periodicidad circanual en patrones de ADNm y estacional en perfiles de expresión génica
(Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020)	Longitudinal (2 meses)	43. n=20 camas HOGO, evitan c. electromagnéticos, (n = 11) camas normales visualmente como HOGO, (n = 12), camas sobrecolchón con sistema para evitar ce.	- Muestras de sangre y fagocitosis partículas inertes - Quimiotaxis. Boyden separada por filtro nitrocelulosa - Citotoxicidad de NK. Ensayo colorimétrico enzimático - Linfoproliferación y cálculo edad biológica. Modelo matemático, tiene en cuenta quimiotaxis, fagocitosis neutrófilos, quimiotaxis linfocitos, actividad asesina)-Actividad catalasa y GPx y glutatión y H2O2 - Peroxidación lipídica, 8-OHdG. ELISA. - Contenido proteico. - Liberación basal y estimulada de IL-1β, IL6, TNF-α, IL-4 e IL-10. Luminometría multiplex.	Campos electromagnéticos	- Mejora significativa de las funciones inmunes y de las defensas antioxidantes y antiinflamatorias después de usar el sistema HOGO durante 2 meses. - Además, disminución de compuestos oxidantes y proinflamatorios, una disminución del daño oxidativo en los lípidos y en el ADN, así como una reducción de la edad biológica calculada. - Grupo de placebo no mostró ningún cambio.

IV. Estado actual de la cuestión y discusión

En cuanto al ayuno, hay coherencia entre los distintos estudios, mostrando efectos beneficiosos para la salud y el envejecimiento.

El primero de ellos (Lilja, S., Stoll et al., 2021) se centra en la microbiota intestinal y su impacto en la regulación epigenética de enzimas metabólicamente relevantes, especialmente las sirtuinas (SIRTs) mediante la implementación del ayuno de Buchinger; y el otro estudio (Saini, S. K., et al, 2022) en cambio, se centra en entender qué miARN circulatorios se expresaron de manera diferencial en los participantes antes y después del ayuno, lo cual dificulta el paralelismo y análisis entre ambos. Aún así, los hallazgos son relevantes. El estudio que siguió el ayuno de Buchinger, parece ser el primer estudio que demuestra que el ayuno no sólo hace la microbiota intestinal más diversa, sino que también afecta a la expresión de la SIRT en humanos (hasta ahora había sido probado en animales), pero tiene la limitación del tamaño de la muestra y el tiempo.

En el otro estudio (Saini, S. K., et al, 2022), las dianas de miARN que se regularon a la baja después del ayuno estaban relacionadas con el crecimiento y la supervivencia celular y con la señalización de Ras (crecimiento y proliferación celular), la señalización de mTOR (crecimiento celular y síntesis de proteínas), la señalización de insulina (absorción de glucosa) y la autofagia (homeostasis celular y supervivencia).
Pero de nuevo, se requieren futuros estudios mecanísticos para comprender mejor el papel funcional de los miARN descritos en este estudio.

La resistencia a la insulina y el exceso de peso son dos factores clave y su relación con el envejecimiento biológico está más estudiada. En el estudio (Lyu, L. et al., 2020) realizado en una comunidad rural en Beijing, China, se pone de manifiesto que la disfunción mitocondrial está relacionada con el acortamiento de los telómeros, que está a su vez totalmente mediada por la elevación de TNFα en AGM dependiendo de la hiperglucemia.

Algo que se corrobora en otros estudios (Haß, U., Herpich et al., 2022), (Mangge, H. et al., 2020) donde se aportan evidencias de una relación entre la acumulación centralizada del tejido adiposo subcutáneo (SAT), la alteración del metabolismo de la glucosa y el envejecimiento genómico. Este estudio va más lejos y nos indica que el grosor nucal de SAT parece ser un predictor robusto de envejecimiento, que proporciona información más allá de los biomarcadores metabólicos e inflamatorios tradicionales relacionados con la obesidad. Los depósitos de grasa en el cuello y la parte superior del tronco parecen ser particularmente críticos para el acortamiento acelerado de los telómeros.

En otro estudio, (Lundgren, S., et al, 2022) también se identifican asociaciones significativas entre el IMC, el HOMA-IR (una medida de la resistencia a la insulina), y la insulina en ayunas con la aceleración epigenética de la edad calculada utilizando GrimAge. Las medidas de resistencia a la insulina también se asociaron independientemente del IMC con la aceleración de la edad. En general, estos resultados sugieren que el IMC desempeña un papel en el envejecimiento, junto con la resistencia a la insulina y quizás en parte debido a ella. Todavía se necesita más investigación para determinar si la pérdida de peso puede revertir el envejecimiento epigenético asociado con el IMC.

Sin embargo, sí que se ha probado en otro estudio (Yaskolka Meir, A et al., 2021) que la intervención en el estilo de vida para la pérdida de peso puede atenuar el envejecimiento mental. La desviación de mAge con respecto a la edad cronológica podría estar relacionada con la distribución de la grasa corporal y el control glucémico y podría indicar la edad biológica.

En el campo de la actividad física, en el primer estudio (Jean, W.-H et al., 2024) se pone de manifiesto la primera evidencia que demuestra un efecto senolítico atenuado del ejercicio de alta intensidad (HIIE) en el músculo esquelético humano bajo tratamientos con ibuprofeno, lo que sugiere la necesidad de inflamación para los resultados senolíticos inducidos por el ejercicio. Además, se muestra una disminución de la diferenciación mieloide proinflamatoria 3 h

después de la HIIE, lo que sugiere una transición rápida de la fase fagocítica a la fase regenerativa de la inflamación (Jean, W.-H et al., 2024).

El otro estudio (Werner, C. M., Hecksteden, A., et al., 2019) en cambio, se centra en el efecto del ejercicio en la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros, que se ve aumentada por el entrenamiento HIIT de alta intensidad, coincidiendo con el estudio anterior, pero también nos indica que se aumenta con el ejercicio de resistencia, pero no después del entrenamiento de fuerza.
Por lo que para la prevención del envejecimiento celular, estos datos nos sugieren que el ejercicio de fuerza (“resistance”) debe ser complementario al entrenamiento de resistencia (“endurance”) en lugar de un sustituto (Werner, C. M., Hecksteden, A., et al., 2019).

Las limitaciones en este aspecto comprenden la adherencia, desafío principal de todas las intervenciones aleatorizadas que abordan los cambios en el estilo de vida, especialmente el ejercicio. Esto se refleja en tasas de abandono en la literatura. Además, el tamaño de la muestra es más pequeño que otros estudios cardiovasculares. (Werner, C. M., Hecksteden, A., et al., 2019)

La vitamina D3 por su parte, puede ralentizar el proceso de envejecimiento epigenético de Horvath como muestra este estudio (Chen, L., et al, 2019) en afroamericanos con sobrepeso u obesidad con un estado subóptimo de vitamina D.
Pero el efecto sobre el envejecimiento epigenético de Hannum no es concluyente.
Se necesitan futuros estudios a largo plazo y a gran escala en otras poblaciones para validar estos hallazgos.

En referencia a los campos electromagnéticos, los resultados en el único estudio encontrado después de dos meses de reposo en una cama aislada de CEM mostraron una disminución de la edad biológica, de compuestos oxidantes, proinflamatorios y del daño oxidativo en lípidos y ADN, pero no existen otros estudios similares para comparar (Díaz-Del Cerro, E. et al., 2020).

Con respecto al papel de la latitud y estación de nacimiento en el envejecimiento, y aunque los hallazgos de este estudio se suman a la comprensión de un posible papel epigenético en la estacionalidad de las enfermedades humanas, harían falta más estudios para tener una visión menos sesgada, ya que sólo se encontró uno.
Aún así, se trata de un análisis de todo el epigenoma bastante interesante donde se proporciona evidencia de una asociación entre la estación de nacimiento y el ADNm diferente y único para las distintas estaciones del año y para las diferentes latitudes de nacimiento (Kadalayil, L. Alam et al., 2023).

En cuanto a la periodicidad de 24 horas de la predicción epigenética, 13 relojes epigenéticos mostraron oscilaciones de la edad, pero en este caso, la mayor limitación que encontramos es que la muestra es extremadamente pequeña y tampoco existen todavía más estudios que arrojen un mejor entendimiento de las causas de esa variación (Koncevičius, K., Nair et al., 2024).

La asociación entre envejecimiento biológico y problemas de salud mental parece estar muy clara y los resultados de los distintos estudios están bastante alineados. En cuanto a las prácticas de “mindfulness” y otras actividades relajantes, todavía se necesitan más ensayos, pero parecen ser de ayuda para revertir el envejecimiento.

El estudio (Han, M.-H et al., 2023) demuestra que tanto los síntomas depresivos subjetivos tempranos como las quejas cognitivas se asociaron con una longitud de los telómeros (LT) relativamente más corta, es decir, mayor envejecimiento.
Además, una LT más corta se asoció con un aumento de los niveles de IL-6, citoquina inflamatoria que desempeña un papel importante en la relación del acortamiento de la TL con el estado de ánimo depresivo subjetivo temprano y las quejas cognitivas.

Otro estudio (Katrinli, S., King, et al., 2023) de salud mental se enfoca en concreto en el trastorno de estrés post traumático (TEPT), que se asocia con cambios en los patrones de

metilación del ADN involucrados en las vías de estrés inflamatorio y oxidativo y con GrimAge acelerado (marcador epigenético de envejecimiento)

En otro estudio (Månsson, K. N. T et al., 2019), la telomerasa, la GPx y los telómeros se investigaron en pacientes con trastorno de ansiedad social (TAE).
Los resultados mostraron que la longitud de los telómeros y la actividad de la telomerasa no cambiaron significativamente después del tratamiento, pero un aumento de la telomerasa durante el tratamiento se asoció con una reducción de la ansiedad social.
La actividad de GPx aumentó significativamente durante el tratamiento, y los aumentos se asociaron significativamente con la mejoría de los síntomas (Månsson, K. N. T et al., 2019).

El estudio (Lindsay, E. K. et al., 2022) muestra que la práctica de "mindfulness" o actividades de atención plena pueden mejorar la competencia inflamatoria innata entre los adultos mayores solitarios. En este estudio, se produjo un aumento de la IL-6 tras 3 semanas.

Los estudios (Feng, L. et al., 2020) y (James, C. E et al., 2020) abordan la relación entre la práctica del canto y la música respectivamente.

En el primer caso (Feng, L. et al., 2020), se necesitan más estudios y de tamaños de muestra más grandes, ya que en este único estudio no se reportaron diferencias en cuanto a daño oxidativo, inmunosenescencia o envejecimiento cerebral, aunque sí hubo un aumento de la puntuación de la prueba cognitiva en participantes del grupo de canto coral.

La música (James, C. E et al., 2020), en concreto el piano, mejoró la plasticidad funcional y estructural en cerebro temporal, prefrontal, parietal y ganglios basales, pero no hay resultados claros en cuanto al envejecimiento per se.

El consumo de alcohol es otro factor importante, aunque no hay suficientes estudios para comparar. El estudio (Jung, J., McCartney et al, 2022) reveló que el envejecimiento celular, mostró una relación entre el acortamiento del DNAmTL, y el consumo de alcohol. Además, se dan asociaciones significativas entre el acortamiento de DNAmTL y el promedio de bebidas por día, el número de días de consumo excesivo de alcohol y el total de bebidas en los últimos 90 días, lo que sugiere una relación dosis-respuesta.

Por último, la periodontitis. Se vio en una gran muestra que no afectó significativamente a la longitud de los telómeros, pero sí parece haber una relación causal inversa entre ésta y la longitud de los telómeros. No obstante, todavía hacen falta más investigaciones para poder afirmar que la longitud de los telómeros puede ser un biomarcador fiable para predecir el desarrollo de la periodontitis (Hu, J., Song, et al., 2022).

V. Conclusiones

En los últimos años, el concepto de epigenética, edad biológica y eje intestino-cerebro van cada vez cobrando más relevancia, pero todavía nos encontramos en una etapa temprana en cuanto a cómo afectan ciertos parámetros al envejecimiento biológico (como exposición a campos electromagnéticos, salud bucal, emociones o resistencia a la insulina).

Se sabe que prescindir o disminuir el consumo del alcohol, realizar actividad física y el mantenimiento de un IMC o peso adecuado son aspectos esenciales para un envejecimiento saludable, pero el hecho de que el ejercicio de alta intensidad (HIIT) y el de resistencia tienen un impacto más positivo en la longitud de los telómeros que el ejercicio de fuerza no es algo tan conocido. De hecho, las últimas tendencias insisten casi únicamente en la práctica de ejercicio de fuerza como fuente de juventud olvidando la importancia de estas otras modalidades e incluso relegándolas a un segundo plano.

El ayuno, por su parte, contribuye a la regulación epigenética de enzimas metabólicamente relevantes, como las sirtuinas, así como a la regulación de rutas metabólicas

como Ras, mTOR, señalización de insulina y autofagia.

También es conocido el efecto del estrés en la salud, pero no se concede tanta importancia a las emociones, ansiedad o a la coherencia cardíaca. Sin embargo, estos estudios ponen de manifiesto la clara relación entre ansiedad, depresión, trauma y soledad con un aumento de citoquinas inflamatorias, como la IL-6, una longitud de los telómeros más corta y una metilación del ADN mayor, entre otros.

Las prácticas de mindfulness son una excelente manera de mejorar la respuesta innata, calmar la mente y tener un envejecimiento más saludable. Tocar un instrumento (en concreto el piano) o cantar pueden arrojar beneficios mejorando la estructura cerebral, aunque todavía no hay muchos estudios.

Se ha evidenciado también la relación entre la exposición a campos electromagnéticos y el daño oxidativo en ADN afectando a la edad biológica, pero nuevamente, esta información no parece ser suficiente en un entorno dominado por el uso de dispositivos móviles, televisiones, ordenadores y todo tipo de "gadgets". Bajo este marco, la alta exposición a luz azul de las pantallas en detrimento de la luz solar hace que cada vez haya mayores déficits de vitamina D, una hormona que contribuye también a un mejor envejecimiento biológico al tener un efecto directo sobre el sistema inmune y hormonal.

En cuanto a la salud bucal, a pesar de que en este estudio, se mostró que la periodontitis no afectó significativamente a la longitud de los telómeros, sí se vio una relación causal inversa entre ésta y la longitud de los mismos.

Por último, y aunque todavía sean pocos los estudios de la literatura científica en relación a este tema, el hecho de que exista una asociación entre la estación y latitud de nacimiento y la metilación del ADN resalta cada vez más la importancia de la epigenética y cómo nuestra exposición al entorno afecta nuestro propio envejecimiento y el de nuestra descendencia.

VI. Bibliografía

1. Yaskolka Meir, A., Keller, M., Bernhart, S. H., Rinott, E., Tsaban, G., Zelicha, H., Kaplan, A., Schwarzfuchs, D., Shelef, I., Gepner, Y., Li, J., Lin, Y., Blüher, M., Ceglarek, U., Stumvoll, M., Stadler, P. F., Stampfer, M. J., Kovacs, P., Liang, L., & Shai, I. (2021). Lifestyle weight-loss intervention may attenuate methylation aging: the CENTRAL MRI randomized controlled trial. Clinical Epigenetics, 13(1), 48. https://doi.org/10.1186/s13148-021-01038-0

2. Saini, S. K., Singh, A., Saini, M., Gonzalez-Freire, M., Leeuwenburgh, C., & Anton, S. D. (2022). Time-restricted eating regimen differentially affects circulatory miRNA expression in older overweight adults. *Nutrients*, *14*(9), 1843. https://doi.org/10.3390/nu14091843

3. Chen, L., Dong, Y., Bhagatwala, J., Raed, A., Huang, Y., & Zhu, H. (2019). Effects of vitamin D3 supplementation on epigenetic aging in overweight and obese African Americans with suboptimal vitamin D status: A randomized clinical trial. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *74*(1), 91–98. https://doi.org/10.1093/gerona/gly223

4. Lundgren, S., Kuitunen, S., Pietiläinen, K. H., Hurme, M., Kähönen, M., Männistö, S., Perola, M., Lehtimäki, T., Raitakari, O., Kaprio, J., & Ollikainen, M. (2022). BMI is positively associated with accelerated epigenetic aging in twin pairs discordant for body mass index. *Journal of Internal Medicine*, *292*(4), 627–640. https://doi.org/10.1111/joim.13528

5. Jung, J., McCartney, D. L., Wagner, J., Rosoff, D. B., Schwandt, M., Sun, H.,

Wiers, C. E., de Carvalho, L. M., Volkow, N. D., Walker, R. M., Campbell, A., Porteous, D. J., McIntosh, A. M., Marioni, R. E., Horvath, S., Evans, K. L., & Lohoff, F. W. (2022). Alcohol use disorder is associated with DNA methylation-based shortening of telomere length and regulated by TESPA1: implications for aging. *Molecular Psychiatry*, *27*(9), 3875–3884. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01624-5

6. Jean, W.-H., Lin, Y.-C., Ang, P.-Y., Goto, K., Lin, C.-A., Dewi, L., Liao, Y.-C., Huang, C.-Y., & Kuo, C.-H. (2024). Senolytic effects of exercise in human muscles require acute inflammation. *Aging*, *16*(10), 8599–8610. https://doi.org/10.18632/aging.205827

7. Lilja, S., Stoll, C., Krammer, U., Hippe, B., Duszka, K., Debebe, T., Höfinger, I., König, J., Pointner, A., & Haslberger, A. (2021). Five days periodic fasting elevates levels of longevity related Christensenella and sirtuin expression in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(5), 2331. https://doi.org/10.3390/ijms22052331

8. Katrinli, S., King, A. P., Duval, E. R., Smith, A. K., Rajaram, N., Liberzon, I., & Rauch, S. A. M. (2023). DNA methylation GrimAge acceleration in US military veterans with PTSD. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *48*(5), 773–780. https://doi.org/10.1038/s41386-023-01537-z

9. Han, M.-H., Lee, E.-H., Park, H.-H., Choi, S. H., & Koh, S.-H. (2023). Relationship between telomere shortening and early subjective depressive symptoms and cognitive complaints in older adults. *Aging*, *15*(4), 914–931. https://doi.org/10.18632/aging.204533

10. Månsson, K. N. T., Lindqvist, D., Yang, L. L., Svanborg, C., Isung, J., Nilsonne, G., Bergman-Nordgren, L., El Alaoui, S., Hedman-Lagerlöf, E., Kraepelien, M., Högström, J., Andersson, G., Boraxbekk, C.-J., Fischer, H., Lavebratt, C., Wolkowitz, O. M., & Furmark, T. (2019). Improvement in indices of cellular protection after psychological treatment for social anxiety disorder. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 340. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0668-2

11. Lyu, L., He, S., Zhang, H., Li, W., Zeng, J., Ping, F., & Li, Y.-X. (2020). TNFα mediates the interaction of telomeres and mitochondria induced by hyperglycemia: A rural community-based cross-sectional study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 8235873. https://doi.org/10.1155/2020/8235873

12. Tian, S., Liao, X., Chen, S., Wu, Y., & Chen, M. (2024). Genetic association of the gut microbiota with epigenetic clocks mediated by inflammatory cytokines: a Mendelian randomization analysis. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1339722. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339722

13. Khine, W. W. T., Voong, M. L., Ng, T. K. S., Feng, L., Rane, G. A., Kumar, A. P., Kua, E. H., Mahendran, R., Mahendran, R., & Lee, Y.-K. (2020). Mental awareness improved mild cognitive impairment and modulated gut microbiome. *Aging*, *12*(23), 24371–24393. https://doi.org/10.18632/aging.202277

14. Feng, L., Romero-Garcia, R., Suckling, J., Tan, J., Larbi, A., Cheah, I., Wong, G.,

Tsakok, M., Lanskey, B., Lim, D., Li, J., Yang, J., Goh, B., Teck, T. G. C., Ho, A., Wang, X., Yu, J.-T., Zhang, C., Tan, C., … Kua, E.-H. (2020). Effects of choral singing versus health education on cognitive decline and aging: a randomized controlled trial. *Aging*, *12*(24), 24798–24816. https://doi.org/10.18632/aging.202374

15. James, C. E., Altenmüller, E., Kliegel, M., Krüger, T. H. C., Van De Ville, D., Worschech, F., Abdili, L., Scholz, D. S., Jünemann, K., Hering, A., Grouiller, F., Sinke, C., & Marie, D. (2020). Train the brain with music (TBM): brain plasticity and cognitive benefits induced by musical training in elderly people in Germany and Switzerland, a study protocol for an RCT comparing musical instrumental practice to sensitization to music. *BMC Geriatrics*, *20*(1), 418. https://doi.org/10.1186/s12877-020-01761-

16. Hu, J., Song, J., Chen, Z., Yang, J., Shi, Q., Jin, F., Pang, Q., Chang, X., Tian, Y., Luo, Y., & Chen, L. (2022). Reverse causal relationship between periodontitis and shortened telomere length: Bidirectional two-sample Mendelian random analysis. *Frontiers in Immunology*, *13*, 1057602. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1057602

17. Dich, N., Lund, R., Hansen, Å. M., & Rod, N. H. (2019). Mental and physical health effects of meaningful work and rewarding family responsibilities. *PloS One*, *14*(4), e0214916. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214916

18. Díaz-Del Cerro, E., Vida, C., Martínez de Toda, I., Félix, J., & De la Fuente, M. (2020). The use of a bed with an insulating system of electromagnetic fields improves immune function, redox and inflammatory states, and decrease the rate of aging. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *19*(1), 118. https://doi.org/10.1186/s12940-020-00674-y

19. Kadalayil, L., Alam, M. Z., White, C. H., Ghantous, A., Walton, E., Gruzieva, O., Merid, S. K., Kumar, A., Roy, R. P., Solomon, O., Huen, K., Eskenazi, B., Rzehak, P., Grote, V., Langhendries, J.-P., Verduci, E., Ferre, N., Gruszfeld, D., Gao, L., … Holloway, J. W. (2023). Analysis of DNA methylation at birth and in childhood reveals changes associated with season of birth and latitude. *Clinical Epigenetics*, *15*(1), 148. https://doi.org/10.1186/s13148-023-01542

20. Werner, C. M., Hecksteden, A., Morsch, A., Zundler, J., Wegmann, M., Kratzsch, J., Thiery, J., Hohl, M., Bittenbring, J. T., Neumann, F., Böhm, M., Meyer, T., & Laufs, U. (2019). Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *European Heart Journal*, *40*(1), 34–46. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy585

21. Lindsay, E. K., Creswell, J. D., Stern, H. J., Greco, C. M., Walko, T. D., Dutcher, J. M., Wright, A. G. C., Brown, K. W., & Marsland, A. L. (2022). Mindfulness-based stress reduction increases stimulated IL-6 production among lonely older adults: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, *104*, 6–15. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.05.001

22. Mangge, H., Herrmann, M., Almer, G., Zelzer, S., Moeller, R., Horejsi, R., &

Renner, W. (2020). Telomere shortening associates with elevated insulin and nuchal fat accumulation. *Scientific Reports*, *10*(1), 6863. https://doi.org/10.1038/s41598-020-63916-6

23. Koncevičius, K., Nair, A., Šveikauskaitė, A., Šeštokaitė, A., Kazlauskaitė, A., Dulskas, A., & Petronis, A. (2024). Epigenetic age oscillates during the day. *Aging Cell*, *23*(7), e14170. https://doi.org/10.1111/acel.1417

24. Haß, U., Herpich, C., Kochlik, B., Weber, D., Grune, T., & Norman, K. (2022). Dietary inflammatory index and cross-sectional associations with inflammation, muscle mass and function in healthy old adults. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *26*(4), 346–351. https://doi.org/10.1007/s12603-022-1753